Сочетанное использование методики биоревитализации с наружным применением гиалуроновой кислоты

Наталья Лапатина
nlapatina@mail.ru

Об авторе:
Наталья Лапатина, дерматовенеролог, дерматокосметолог (центр эстетической медицины Маргариты Королевой), преподаватель НОЦ «Эксперт». Автор и соавтор публикаций на тему современных технологий омоложения с использованием инъекционных и аппаратных методов, сертифицированный специалист в области инструментальных методов диагностики кожи и проведения клинических исследований в эстетической медицине. Область профессиональных интересов: доказательная медицина в косметологии, комплексные подходы к омоложению.

Вступление

Использование в эстетической медицине гиалуроновой кислоты (ГК), получившее название «гиалуронотерапия», имеет множество точек приложения. Разные направления использования ГК связаны с многообразными физико-химическими и биологическими эффектами этого уникального вещества. Основные направления использования ГК в эстетической медицине [1–5]:

- Контурная пластика.
- Биоревитализация.
- Мезотерапия.
- Наружное применение в составе дерматотропных препаратов.

В настоящей публикации поднят вопрос о целесообразности сочетания наружного применения ГК, оказывающего воздействие на уровне эпидермиса, и инъекционного введения с целью биоревитализации преимущественно дермального слоя.

К вопросу о роли ГК в межклеточном матриксе

ГК — один из основных компонентов межклеточного матрикса кожи. Она обнаружена как в дермальном, так и эпидермальном слое. Функции молекул ГК реализуются не только благодаря их физико-химическим свойствам, но и через взаимодействие с клеточными рецепторами, имеющимися на поверхности клеток кожи. Обладая высокой гигроскопичностью, ГК во многом определяет вязкоэластические свойства кожи, обеспечивая упругость тканей и создавая достаточный запас влаги. ГК необходима для передвижения клеток, и эта ее функция ярко видна на примере эпидермиса, в котором происходит миграция кератиноцитов и иммуноцитов. Гидрофильные и гидрофобные участки цепи гиалуроновой кислоты формируют особую трехмерную сеть, которая контролирует диффузию веществ по межклеточным промежуткам [1, 2, 6] .

Распознавание ГК клетками происходит благодаря специальным рецепторам, обнаруженным на клеточных мембранах (**таблица 1**). Рецепторы представляют собой трансмембранные гликопротеины с высоким молекулярным весом. Их внутриклеточная часть взаимодействует

Таблица 1. Рецепторы к ГК в коже: локализация и роль

Рецептор	Локализация	Роль
CD44	Клеточная мембрана фибробластов, макрофагов, лимфоцитов	Поддержание гомеостаза, участие в процессах репарации, регенерации, апоптоза
RHAMM	Клеточная и ядерная мембрана фибробластов	Репарация повреждений, участие в воспалительном процессе
IHABP	Ядерная мембрана фибробластов	Репарация повреждений
ICAM	Мембраны эндотелиоцитов	Влияние на развертывание воспалительной реакции
LIVE-1	Клеточные мембраны эндотелиоцитов лимфатического русла	Дренаж и детоксикация тканей

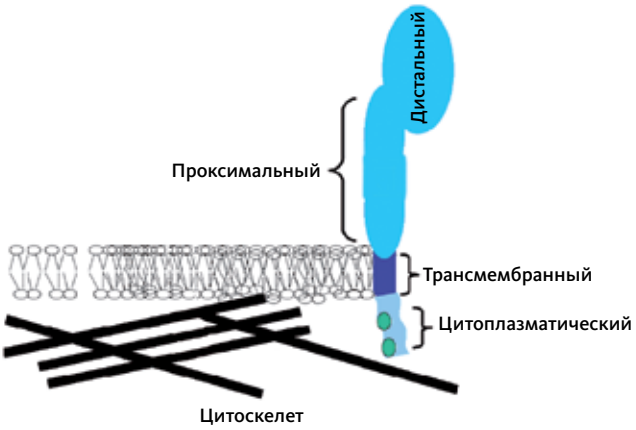

Рис. 1. Рецептор CD44

Четыре главных белковых домена рецептора CD44: дистальный внеклеточный домен; примембранный внеклеточный домен; трансмембранный домен; внутриклеточный цитоплазматический домен (взаимодействует с цитоскелетом)
[Knudson W., Knudson Ch.B. The hyaluronan receptor, CD44. http://www.glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA10/HA10E.html]

со структурами клетки, а внеклеточная присоединяет и удерживает гиалуроновую кислоту (в качестве примера показан рецептор CD44, **рис. 1**).

В настоящее время пристальное внимание специалистов привлекает не только дермальная, но и эпидермальная фракция ГК. Доказано, что гиалуронан активно синтезируется кератиноцитами эпидермиса и некоторых эпителиальных тканей. С использованием высокоспецифичных методов окрашивания изучалось нахождение и распределение гиалуронана в разных слоях кожи. Так, в дермальном слое окрашивание было неравномерным, что говорит о неравномерном распределении ГК в пределах этого слоя. Что касается эпидермиса, то узкие межклеточные промежутки его окрашены довольно интенсивно, что свидетельствует о высокой концентрации ГК вокруг кератиноцитов. Интенсивность окраски снижается от базального до средних слоев эпидермиса, в то время как роговой слой практически не окрашивается специфическими красителями. С помощью высокоспецифичного окрашивания показано содержание гиалуроновой кислоты в эпителии ротовой, носоглоточной и вагинальной слизистых [6–8].

Интересно, что в ситуации, когда необходима ускоренная миграция кератиноцитов (например, при заживлении кожи), гиалуроновая оболочка вокруг них утолщается. Это приводит к увеличению дистанции между соседними клетками, ослаблении когезии и, соответственно, более быстрому продвижению клеток вверх. На мембранах кератиноцитов обнаружены ГК-специфичные рецепторы, а именно CD44 и RHAMM [6]. Их наличие расценивается как неотъемлемая часть нормального процесса ороговевания и репарации (так, в экспериментах на трансгенных мышах с подавленной экспрессией RHAMM или CD44 в эпидермальных кератиноцитах наблюдалось позднее и аномальное заживление ран) [2]. Однако этим роль ГК в эпидермисе не ограничивается. Как известно, гиалуронан участвует в доставке питательных веществ и воды, защите кожи от окислительного стресса [6].

Что касается дермального слоя, то и здесь ГК выполняет похожие функции [9]:

1) она необходима для миграции фибробластов;
2) через клеточные рецепторы передает клеткам определенные сигналы и запускает ряд внутриклеточных процессов (в том числе, синтез компонентов межклеточного матрикса, синтез и выброс цитокинов);
3) поддерживает тургор и регулирует содержание воды в межклеточном пространстве;
4) регулирует диффузию воды и других веществ;
5) является частью эндогенной антиоксидантной системы кожи.

Сочетанная гиалуронотерапия: основная идея

Метод биоревитализации предполагает инъекционное введение препаратов на основе немодифицированной высокомолекулярной гиалуроновой кислоты. Основные цели данной методики следующие — пополнить водный резерв тканей, воссоздать в коже естественные условия для функционирования клеток и таким образом активизировать механизм ауторегуляции синтеза эндогенной гиалуроновой кислоты и других компонентов внеклеточного матрикса дермы.

Ключевым звеном этого метода является не восполнение эндогенного дефицита ГК, а стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты фибробластами и улучшение метаболических процессов в дерме. Указанные эффекты реализуются гиалуроновой кислотой благодаря физико-химическим свойствам и взаимодействию с многочисленными рецепторами фибробластов к данному компоненту. Видимыми признаками биоревитализации являются следующие: улучшение тургора кожи, разглаживание микрорельефа, выравнивание тона. Кроме того, повышается стрессоустойчивость кожи к внешним неблагоприятным воздействиям и повышается ее потенциал [1].

Патогенетическая обоснованность и физиологичность биоревитализации позволяют применять эту процедуру как монотерапию или в сочетании с основными современными эстетическими методиками.

Тем не менее инъекционная терапия, влияющая в большей степени на дерму, не решает многие вопросы, связанные с процессами в эпидермисе. Клинико-инструментальные исследования по изучению эффективности средств наружной терапии для улучшения вязко-эластических параметров кожи, повышения гидратационного потенциала, уменьшения уровня трансэпидермальной потери влаги лишний раз подтверждают факт необходимости сочетания мер местных и инвазивных.

ГК в косметических средствах ранее использовалась в большей степени с целью увлажнения путем создания гидрофильной пленки. Увлажняющий эффект быстрый, интенсивный, но не продолжительный, так как через некоторое время вода из гиалуроновой пленки испаряется.

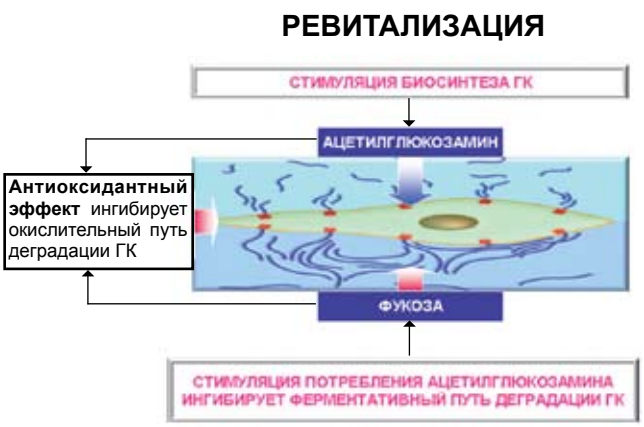

Рис. 2. Механизм влияния комплекса «ацетилглюкозамин-фукоза» на стимуляцию биосинтеза гиалуроновой кислоты и свободнорадикальную деполимеризацию молекулы (информация: General Topics Fillast, Италия)

Рис. 3. Схематическое изображение ингибирующего влияния фукозы на гиалуронидазу (информация: General Topics Fillast, Италия)

Высохшие полимерные цепи сжимаются и подтягивают за собой поверхность кожи — наблюдается так называемый поверхностный лифтинг.

Вопрос о проникновении через неповрежденный барьер рогового слоя высокомолекулярной ГК при нанесении на поверхность кожи остается спорным, а вот через повреждения в роговом слое ГК вполне может достигнуть живых слоев эпидермиса. Поскольку инъекции повреждают барьер, то нанесенная после них ГК в составе дерматотропного препарата имеет все шансы проникнуть через роговой слой и повлиять на живые кератиноциты.

Другой подход — влияние с помощью наружной терапии на уровень собственной ГК в эпидермисе. С этой целью можно использовать вещества-регуляторы метаболизма ГК. В качестве примера приведем препараты «Fillast» для наружной ревитализации, в которых помимо высокомолекулярной ГК входят ацетилглюкозамин и фукоза-6-дезоксигалактоза. Ацетилглюкозамин — моносахарид, являющийся составной частью молекулы гиалуроновой кислоты. Он стимулирует биосинтез гиалуроновой кислоты, обладает антиоксидантыми и противовоспалительными свойствами, предотвращая окислительную деградацию ГК (**рис. 2**). Фукоза-6-дезоксигалактоза — моносахарид, относящийся к дезоксигексозам. Входит в состав многих природных соединений, в которых присутствует чаще всего в L-форме (растительные и бактериальные полисахариды, гликопротеины, в том числе гликопротеины гемагглютининов). В ряде исследований подтверждена активность фукозы как метаболического катализатора, т. е. фактора, в присутствии которого увеличивается потребление ацетилглюкозамина с образованием крупных гликозаминогликанов, таких как гиалуроновая кислота и гепарансульфат [10, 11] Гепарансульфат является естественным ингибитором гиалуронидазы (**рис. 3**). Кроме этого, фукоза стимулирует биосинтез эластина, а также обладает антиоксидантым действием, дополнительно влияя на окислительную деполимеризацию гиалуроновой кислоты.

Биоэффекты сочетанной гиалуронотерапии

Сочетанное использование препаратов для наружной ревитализации и инъекционной биоревитализации может оказывать следующие эффекты в дополнении к эффектам интрадермального введения ГК, о которых говорилось выше.

1. **Ускорение заживления и уменьшение выраженности постинъекционных нежелательных реакций путем нанесения на обработанный участок кожи высокомолекулярной ГК сразу после инъекционной процедуры.**

Использование ГК как средства, ускоряющего заживление, известно давно. ГК образует на коже вязкий слой с кислой реакцией, физически изолируя травмированную поверхность от внешней среды, не оказывает раздражающего действия на кожу вокруг раны и не проявляет антигенных свойств, также обладает биостимулирующим эффектом, ускоряя регенеративные процессы [5, 12]. Также ГК оказывает противовоспалительный эффект, уменьшает отечность, таким образом минимизируя нежелательные реакции, связанные с инъекционной процедурой [2].

В первые сутки при нормально протекающем процессе заживления отмечается повышенная концентрация ГК вокруг клеток как в дермальном, так и эпидермальном слое [9]. ГК связывается с фибриновой сетью с образованием переходного матрикса, который стимулирует активацию гранулоцитов, макрофагов и фибробластов. Улучшается перенос факторов роста, высвобождающихся из клеток, усиливается миграция фибробластов и пролиферация эпителиальных клеток. Мелкие молекулы ГК, образующиеся при распаде и перестройке матрикса, усиливают ангиогенез [19].

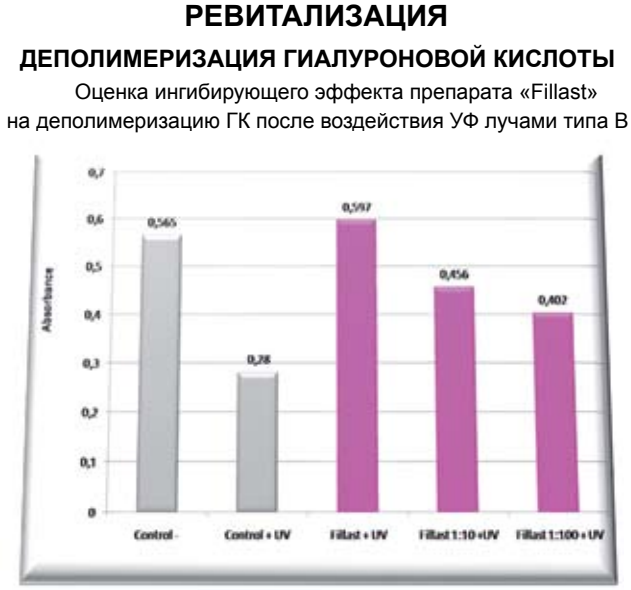

Рис. 4. Результаты теста *in vitro*, подтверждающие эффективность комплекса «ацетилглюкозамин-фукоза» как протектора гиалуроновой кислоты от воздействия УФ

2. **Повышение уровня гиалуроновой кислоты в эпидермисе [5].**

Доказано, что при искусственном повышении уровня гиалуроновой кислоты в эпидермисе:

- *Ускоряется миграция кератиноцитов и тормозится их созревание*, в результате чего происходит увеличение толщины живых слоев эпидермиса и уменьшение толщины рогового слоя. Этот эффект полезен при ксерозе и при чрезмерном утолщении рогового слоя.
- *Улучшается поступление к клеткам питательных веществ и выведение продуктов метаболизма из ткани*, что улучшает энергетический и пластический обмен в клетках кожи.
- *Повышение антиоксидантного статуса кожи и ее стрессоустойчивости*. Эпидермис в большей степени подвержен воздействию УФ, нежели дерма. Усиление антиоксидантной защиты эпидермиса с помощью антиоксидантов — один из эффективных способов профилактики фотостарения и противовоспалительной терапии. В аспекте использования препаратов линии «Fillast» немаловажным является факт наличия компонентов, также обладающих антиоксидантными свойствами — ацетилглюкозамин и фукоза (**рис. 4**).

3. **Пролонгирование эффектов инъекционной биоревитализации, связанное с подавлением деполимеризации гиалуроновой кислоты.**

Деградация ГК происходит под действием ферментов и свободных радикалов. Ферментативная деполимеризация гиалуроновой кислоты происходит с участием фермента гиалуронидазы. Затем мелкие фрагменты частично фагоцитируются макрофагами и подвергаются внутриклеточной деградации с участием ферментов глюкуронидазы и ацетилглюкозаминидазы [13]. Кроме ферментативного пути, деполимеризация гиалуроновой кислоты происходит также и под воздействием свободных радикалов. При использовании препаратов «Fillast» происходит ингибирование ферментативного и окислительного путей деполимеризации ГК, что позволяет пролонгировать эффект инъекционной гиалуронотерапии.

Сочетанная гиалуронотерапия: практические наблюдения и пилотные исследования

Наличие на рынке препаратов эстетической медицины огромного количества предложений делает особо важным наличие доказательной базы при выборе того или иного вида терапии. Эффективность и безопасность метода биоревитализации VISCODERM для коррекции возрастных изменений кожи доказана также проведенным в России клиническим исследованием [14].

Материалы и схема эксперимента

В ходе данного исследования проводилась оценка эффективности и безопасности при использовании препарата на основе нестабилизированной гиалуроновой кислоты VISCODERM (IBSA, Италия) для терапии возрастных изменений кожи лица и рук.

В исследовании принимало участие две группы женщин в возрасте 35–55 лет в соответствии с критериями включения и исключения:

- 1 группа (20 женщин) — проводили терапию интрадермальными инъекциями VISCODERM;
- 2 группа (12 женщин) — препарат не вводили.

Исследование продолжалось в течение 6 недель, за время которых участницам группы VISCODERM трижды проводили инъекции с интервалом 2 недели.

Препарат вводили по схеме: 0,5 мл в кожу тыльной поверхности правой кисти мультипунктурной техникой (левая рука использовалась в качестве контрольной зоны) и 0,5 мл в кожу периоральной области. Введение препарата в периоральной области проводилось справа и слева в равном количестве (по 0,25 мл), но с использованием разных техник — мультипунктурной и техники сетка.

Инструментальную и клиническую оценку проводили перед каждой инъекционной процедурой (W0, W2, W4) и спустя 2 недели после последней процедуры (W6). В группе контроля инструментальное обследование проводили дважды — в первый визит (W1) и в последний визит (W6), через 6 недель.

Методы анализа

Инструментальная оценка состояния кожи проводилась методами баллистометрии, кутометрии, корнеометрии, вапометрии и прибором скинчип:

- Баллистометр (Dia-Stron Torsional Ballistometer BLS 780) использовали для оценки вязко-эластических параметров кожи периоральной зоны. Анализировали следующие параметры: IND — способность кожи к деформации, ALPHA — эластичность кожи, AREA — дополнительный параметр оценки эластичности кожи.
- Кутометр (Monaderm, Courage+Khazaka) использовали для оценки вязко-эластических параметров кожи рук

и периоральной области с анализом следующих параметров: F — способность кожи к деформации и U — эластичность кожи.

- Оценку степени гидратации проводили с использованием двух приборов: скинчипа (SkinChip, Loreal, Франция) и корнеометра (Monaderm, Courage+Khazaka, Германия).
- Уровень трансэпидермальной потери влаги (TEWL) оценивали методом вапометрии (Vapometer, Delphin Technologies, Финляндия).

Клиническую оценку эффективности терапии в периоральной области проводили с использованием 5-балльной стандартизированной международной шкалы GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale), в области рук — с использованием стандартизированной 5-балльной шкалы оценки сухости кожи.

Кроме этого, пациенты сами оценивали результаты проведенного лечения в периоральной области с использованием шкалы GAIS для пациентов, а в области рук — с использованием специально разработанного опросника.

Результаты

Согласно инструментальным данным, отражающим показатели эластичности кожи, отмечено статистическим значимое улучшение параметров к 6 неделе по сравнению с исходными данными, а также в сравнении с группой контроля. Данные SkinChip демонстрируют статистически значимое повышение уровня гидратации кожи периоральной области на 6 неделе в сравнении с исходными данными, а также в сравнении с группой контроля. Повышение увлажненности также подтверждается данными корнеометрии (за исключением показателей кожи правой периоральной области). Данные вапометрии продемонстрировали достоверное снижение уровня TEWL в периоральной области после проведенного лечения, в то время как на коже кистей изменений не получено. Однако при сравнении с контрольной группой было отмечено, что через 6 недель уровень трансэпидермальной потери влаги (TEWL) в группе VISCODERM как над верхней губой, так и с поверхности кожи рук, был достоверно ниже. В то же время в контрольной группе, наоборот, TEWL увеличилась.

Оценка результатов проведенных процедур по шкале GAIS пациентками показала, что большинство пациенток были довольны результатом (средний балл составил 2,15) (**рис. 5**). Оценка результатов лечения врачом практически совпала с мнением самих пациенток (средний балл 2,15). Кроме этого пациенты отметили уменьшение сухости и повышение эластичности кожи рук, что коррелировало с инструментальными показателями.

Результаты исследования продемонстрировали положительное влияние интрадермальных инъекций нестабилизированной гиалуроновой кислоты на биометрические параметры кожи периоральной области и кожи кистей. Полученные нами данные подтвердили омолаживающее действие интрадермальных инъекций препарата VISCODERM [14, 15].

Эффективность сочетанного применения описанных технологий на данный момент подтверждается исключительно положительными результатами клинических наблюдений, по результатам которых оптимальным препаратом для комбинированной терапии

Клинические результаты:
Пациентка А., 58 лет

До курса Viscoderm 1,6 **Через 6 недель**

Рис. 5. Клинические результаты после трехкратного введения VISCODERM 1,6 с интервалом 2 недели

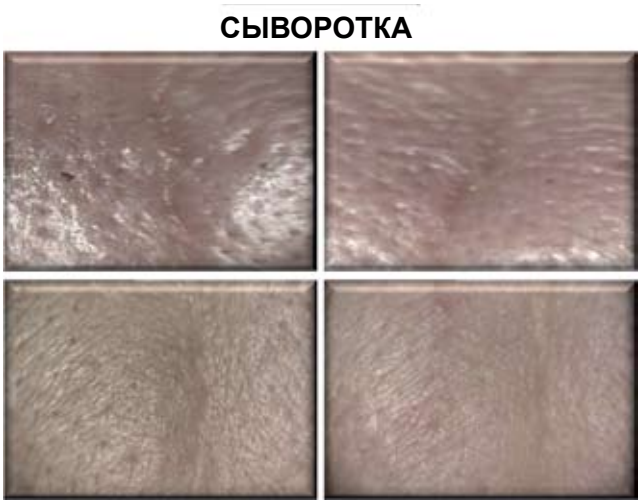

Рис. 6. Улучшение макрорельефа кожи при курсовом использовании сыворотки «Fillast» в течение 30 дней

является сыворотка «Fillast», обладающая максимальным терапевтическим эффектом. В сочетании с контурной пластикой губ препаратом выбора является «Fillast lips», формула которого адаптирована к особенности области vermilion.

Однако эффективность самостоятельного использования препаратов для наружной ревитализации «Fillast», а именно комплекса «ацетилглюкозамин-фукоза», являющего ключевым звеном линии, на метаболизм ГК доказана многочисленными тестами *in vitro*, а также результатами клинических и инструментальных исследований (**рис. 6**).

Вывод

Использование описанной сочетанной терапии позволяет не только получать выраженные клинические результаты и высокую степень удовлетворенности пациентов, но и дает нам, специалистам эстетической медицины, возможность дискутировать о замечательных возможностях этого уникального вещества и продолжить дальнейшую разработку эффективных и безопасных методов его использования.

Литература

1. Новая косметология. Т. 2. Под общ. ред. Е.И. Эрнандес. М.: Косметика и медицина, 2006. С. 168–177.
2. Строителев В., Федорищев И. Гиалуроновая кислота в медицинских и косметических препаратах. Косметика и медицина, 2000. 3. С. 21–31.
3. Pierre A. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. J. Cosmet. Dermatol. 2008; 7(4): 251–258.
4. Glogau R.G., Kane M.A. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. Dermatologic Surgery 2008; 34 (Suppl 1): S105–9.
5. Матчин Е.Н., Потапов В.Л. Применение повязок, содержащих гиалуроновую кислоту, в комплексном лечении обожженных. Информационное письмо. Тула, 1998.
6. Эрнандес Е. Гиалуроновая кислота в эпидермисе: к вопросу о биоревитализации. Косметика и медицина 2008; 5. С. 10–17.
7. Tammi R., Ripellino J., Margolis R., Tammi M. Localization of epidermal hyaluronic acid using the hyaluronate binding region of cartilage proteoglycan as a specific probe. J. Invest. Dermatol. 1988; 90: 412–414.
8. Tammi R., Tammi, M. Influence of retinoic acid on the ultrastructure and hyaluronic acid synthesis of adult human epidermis in whole skin organ culture. J. Cell. Physiol. 1986; 126: 389–398.
9. Juhlin L. Hyaluronan in skin. J. Intern. Med. 1997; 242: 61–66.
10. Isnard N., Fodil-Bourahla I., Robert A. M., Robert L. Pharmacology of skin aging. Stimulation of glycosaminoglycan biosynthesis by L-fucose and fucose-rich polysaccharides, effect of in vitro aging of fibroblasts. Biomedecine & Pharmacotherapy. 2004; 58(3): 202–204.
11. Robert L., Fodil-Bourahla I., Bizbiz L., Robert A.M. Effect of L-fucose and fucose-rich polysaccharides on elastin biosynthesis, in vivo and in vitro. Biomedecine & Pharmacotherapy. 2004; 58(2): 123–128.
12. Марголина А.А., Эрнандес Е.И., Сеньоре Ж.-М. Клеточная терапия в косметологии. М.: ИД «Косметика и медицина». 1999. С. 25–42.
13. Goa K.I., Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophtalmology and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. Drugs 1994; 47 (3): 536–566.
14. Лапатина Н.Г., Шарова А.А., Губанова Е.И. Оценка эффективности препарата нестабилизированной гиалуроновой кислоты Viscoderm 1,6 для биоревитализации кожи лица и рук. Эстетическая медицина. 2008; 7(4): 459–470.
15. Иванова Е.В., Ткаченко С.Б., Кошелева И.В. Оценка морфофункционального состояния стареющей кожи лица неинвазивными методами. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2008; 1: 34–38.
16. Ghersetich I., Lotti T., Campanile G., Grappone C., Dini G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. J. Invest. Dermatol. 1994; 33(2): 119-122.
17. Longas M.O., Russell C.S., He X.-Y. Evidence for structural changes in dermatant sulfate and hyaluronic acid with aging. Carbohydr. Res. 1987; 159(1): 127–136.
18. Калюжная Л.Д., Дзюбак В.Е. Старение кожи: патогенетические, клинические и лечебные аспекты. Украинский медицинский журнал. 2002; 2(28): 2-4.
19. Goa K.I., Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophtalmology and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. Drugs. 1994; 47 (3): 536–566.
20. Frost S., Weigel P. Binding of Hyaluronic Acid to Mammalian Fibrinogens. Biochim Biophys Acta 1990; 1034: 39–45.
21. Ryu H.S., Joo Y.H., Kim S.O. et al. Influence of age and regional differences on skin elasticity as measured by the Cutometer®. Skin Res. Technol. 2008; 14(3): 354–358.
22. Meyer L.J., Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. J. Invest. Dermatol. 1994; 102(3): 385–389.
23. Brown T.J., Alcorn D., Frazer J.R. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. J. Invest. Dermatol. 1999; 113 (5): 740–746.
24. Kligman L.H, Kligman A.M. The nature of photoaging: Its prevention and repair. Photodermatol. 1986; 3: 215–227.

Реклама